

Le carcinome de la parathyroïde

Etude d'un cas et revue de la littérature

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Béatrice Claire HÄUSLER-KOLB

de Hendschiken AG

Thèse No 3418

Bâle

Schwabe & Co · Editeurs

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545902_0009

Le carcinome de la parathyroïde

Etude d'un cas et revue de la littérature

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Béatrice Claire HÄUSLER-KOLB

de Hendschiken AG

Thèse No 3418

Bâle

Schwabe & Co • Editeurs

1974

*La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur
Jean Fabre, autorise l'impression de la présente thèse,
sans prétendre par là émettre d'opinion sur les proposi-
tions qui y sont énoncées.*

Genève, le 10 octobre 1974.

Le doyen:

William Geisendorf

Thèse No 3418



Meinen lieben verehrten Eltern in Dankbarkeit

Je tiens à exprimer ici ma profonde gratitude aux professeurs Jean Fabre et Marcel Jenny qui ont inspiré cette thèse et qui, par leur intérêt et leur soutien, m'ont permis de la mener à terme.

Résumé. A propos d'une observation personnelle de carcinome parathyroïdien, nous analysons les caractéristiques de cette affection en nous fondant sur les 75 cas certains publiés jusqu'ici. Devant toute hyperparathyroïdie, il est nécessaire de penser à la possibilité d'un cancer, car ce diagnostic appelle une autre technique chirurgicale que pour un adénome bénin: seule l'extirpation élargie donne une chance de guérison définitive. La rupture de la capsule entraîne un grave risque d'ensemencement de la tumeur. Pour le clinicien, la présence d'une masse cervicale dure et palpable, d'une déformation visible ou d'une paralysie laryngée asso-

ciée aux symptômes d'hyperparathyroïdisme apporte une très forte présomption de tumeur maligne. Il en va de même pour une calcémie extrêmement élevée.

A l'opération, les critères de malignité sont, outre la consistance dure de la tumeur, la présence d'une capsule fibreuse, de couleur blanc-jaunâtre, et l'adhérence au tissu voisin. Dans ces conditions, il est nécessaire de prévoir un examen histologique extemporané. La présence de mitoses et la pénétration dans les tissus voisins, les nerfs ou les vaisseaux, constituent les critères de malignité les plus généralement reconnus, bien qu'ils ne soient pas toujours d'interprétation facile en

l'absence de métastases. Dans le doute, on procédera comme s'il s'agissait d'un cancer. Si le diagnostic n'est posé qu'après l'opération, il est nécessaire de réintervenir pour élargir l'exérèse.

Vu la fréquence des récidives tardives, ces malades seront soumis pendant une dizaine d'années à une surveillance attentive, comportant une palpation locale, la mesure de la calcémie et, si possible, du taux plasmatique de la parathormone.

Summary. A personal observation of parathyroid carcinoma is reported and the characteristics of this affection are analyzed in the light of 75 proven cases published up to the present time. The possibility of cancer should always be considered in any case of hyperparathyroidism since the diagnosis requires a surgical technique different from that for benign adenoma. Only a very large extirpation offers the possibility of definitive cure. Rupture of the capsule involves a severe risk of dissemination. For the clinician the presence of a hard, palpable cervical mass, with a visible deformity or laryngeal paralysis associated with hyperparathyroid symptoms is highly suspect for a malignant tumor. This is also true of extremely elevated serum calcium.

During surgery the criteria for malignancy, other than the hard consistency of the tumor, are the presence of a fibrous capsule of a white-yellow color and adherence to the neighboring tissue. Under these circumstances it is necessary to carry out an extemporaneous histological examination. The presence of mitosis and invasion of the neighboring tissue, nerves, and blood or lymph vessels are the most generally recognized criteria for malignancy, although this is not always an easy interpretation in the absence of metastatic lesions. When in doubt, cancer should be assumed. If the diagnosis is not established until after the operation, a further intervention is required to enlarge the area extirpated.

In view of the high incidence of late recurrence these patients require a 10-year follow-up including local palpation and determinations of serum calcium and, if possible, of plasma concentrations of parathyroid hormone.

L'observation princeps d'un cancer d'une glande parathyroïde a été publiée par DE QUERVAIN en 1909 [68], alors qu'il dirigeait encore l'Hôpital de la Chaux-de-Fonds avant d'enseigner la chirurgie aux universités de Bâle puis de Berne. Depuis lors, cette maladie est demeurée exceptionnelle; on ne compte en effet pas plus de 75 cas indiscutables dans la littérature. Sa fréquence se situe entre 0,75 [10] et 4% [19] des hyperparathyroïdismes.

Le carcinome de la parathyroïde pose des problèmes de diagnostic difficiles tant pour le clinicien que pour l'histologiste. Il est pourtant essentiel de le reconnaître car les sanctions thérapeutiques sont bien différentes de

celles d'un adénome bénin d'une parathyroïde. C'est pourquoi, à l'occasion d'une observation personnelle, dont certains aspects sont inédits, nous avons entrepris une étude attentive des descriptions originales publiées jusqu'ici et avons cherché à établir une synthèse des enseignements qui s'en dégagent.

Observation personnelle

Mme E. W., ménagère de 69 ans, est hospitalisée pour la première fois le 29 mai 1967 pour un amaigrissement important et des douleurs osseuses. Cette malade, qui était auparavant toujours en bonne santé, a perdu 25 kg de 1962 à 1967, avec une fonte musculaire considérable. En automne 1966 surviennent pour la première fois des douleurs osseuses, touchant les ceintures scapulaire et pelvienne. Une polydipsie apparaît à la même époque. En moins d'une année, les douleurs et la faiblesse deviennent telles que la marche est à peine possible.

Première hospitalisation (1967). — Malade maigre, pesant 62 kg pour 158 cm de taille, asthénique, en mauvais état général. La pression artérielle est de 160/80 mm Hg, le pouls régulier de 84/min; l'état cardiovasculaire est bien compensé. L'électrocardiogramme se caractérise par des altérations non spécifiques de la phase terminale. Le foie, ferme, dépasse le rebord costal de 6 cm. La palpation osseuse est indolore et toutes les articulations sont normalement mobiles. A l'examen de la glande thyroïde on trouve, dans la région paratrachéale gauche, un petit nodule de la taille d'une cerise, ferme et indolore. On palpe des microadénopathies axillaires et cervicales postérieures. Les divers examens cliniques permettent de découvrir deux maladies:

1. Une *cirrhose* postnécrotique prouvée par une biopsie hépatique percutanée. La vitesse de sédimentation est accélérée à 57 et 100 mm après 1 et 2 h, les transaminases (SGOT et SGPT) sont normales, il existe une rétention de la bromesulfonephthaléine à 26% après 45 min; à l'électrophorèse, les globulines IgA et IgG sont augmentées. On note de plus une anémie normocytaire (hémoglobine de 58%) et une thrombocytopenie à 128 000/mm³. La recherche des cellules LE est négative, le Latex est positif à 1/20. L'origine de cette cirrhose postnécrotique est inconnue; on ne trouve dans l'anamnèse ni hépatite, ni alcoolisme.
2. Une *hyperparathyroïdie*, démontrée par la présence d'une hypercalcémie à 138 mg/l, d'une phosphorémie à 22 mg/l, d'une élévation importante des phosphatases alcalines à 800, puis 1000 u.i./l. La calciurie, à 440 mg/24 h avec une alimentation normale, ne descend pas au-dessous de 280 mg/l après plusieurs jours d'un apport alimentaire quotidien de calcium de 150 mg. L'index de réabsorption tubulaire du phosphore est abaissé à 40%. Il existe de plus une nette diminution des fonctions rénales: clearance de la créatinine de 39 ml/min, excrétion de la phénolsulfonephthaléine de 10% après 15 min.

Les radiographies osseuses montrent au niveau des mains une structure diffusément atrophique avec une trabéculatation très fine. On trouve des zones hyperclaires sur l'os semi-lunaire, sur plusieurs métacarpiens et phalanges. Sur tout le squelette, les corticales sont de faible épaisseur; en certains endroits du radius on constate même une disparition de la corticale. L'aspect ligné du radius et du cubitus est bien visible. Une biopsie osseuse, prélevée au niveau de la crête iliaque (Dr J. EPINEY, Prof. Y. KAPLANCI), confirme la présence d'une ostéite fibreuse, avec une composante ostéomalacique. Le 6 juillet 1967, le Prof. J.-C. RUDLER (Clinique universitaire de chirurgie) pratique une *exploration des glandes parathyroïdes* et extirpe un adénome blanchâtre et dur de la taille d'une cerise, adhérent à la face antérieure de l'œsophage. L'examen extemporané montre qu'il s'agit bien de tissu parathyroïdien; la glande thyroïde, sans être agrandie, contient des petits adénomes micro- et macrofolliculaires. Au microscope,

L'adénome parathyroïdien est formé de cellules claires; celles-ci sont égales, serrées, sans mitose ni atypie. La vascularisation, très riche, de type sinusien, n'est pas envahie par la tumeur. On observe quelques foyers de sclérose. L'adénome est parfaitement encapsulé.

Les jours qui suivent sont marqués par une baisse de la calcémie entre 49 et 65 mg/l, avec des signes de Chvostek et de Trousseau passagèrement présents. Un traitement de calcium et de vitamines D est institué, corrigeant l'hypocalcémie. Il devra être maintenu pendant 5 mois.

Pendant les 2 années qui suivent, l'état de santé est satisfaisant: le poids passe de 60 à 69 kg et il n'apparaît aucune manifestation clinique de l'affection hépatique. Les douleurs osseuses disparaissent complètement. La voix demeure rauque à la suite de l'intervention: il existe une parésie de la corde vocale gauche. Cependant, la vitesse de sédimentation reste fortement accélérée, les phosphatases alcalines élevées à 100 u.i./l et une discrète anémie subsiste.

Une première récurrence survient en novembre 1969, 2 ans et 5 mois après l'intervention. La malade se plaint à nouveau de fatigue, de polyurie et de polydipsie. Les douleurs osseuses reprennent, mais discrètement, sous forme de dorsolombalgies occasionnelles. Il n'y a pas de perte de poids. Mme E. W. est à nouveau hospitalisée le 25 janvier 1970.

Deuxième hospitalisation. – Le poids est de 69,5 kg. On palpe dans le creux sus-sternal gauche une masse de la grosseur d'une noix, bien délimitée, ferme et indolore. La pression artérielle est de 140/70 mm Hg. Le foie dépasse le rebord costal de 6 cm, il est toujours ferme. Mis à part un amincissement de la corticale, des métacarpiens et le développement de quelques images géodiques aux mains, les radiographies du squelette ne montrent guère de variation depuis 1967. Il existe à nouveau des signes humoraux d'hyperparathyroïdisme: calcémie 144 mg/l, phosphorémie 23 mg/l, phosphatases alcalines 196 u.i./l. La calciurie mesure 250 mg/24 h avec un régime de 150 mg de calcium par jour, la vitesse de sédimentation 52 et 94 mm en 1 et 2 h. Il existe une thrombocytopénie de 81 000/mm³. L'azote uréique est à 235 mg/l avec une clearance de la créatinine de 46 ml/min.

Un traitement de prednisone à raison de 15 mg par jour pendant 3 semaines reste sans effet sur l'hypercalcémie. La malade est réopérée le 11 mai 1970. A la partie inférieure du lobe gauche de la thyroïde, on tombe sur un nodule blanc-grisâtre de la grosseur d'une noix, friable, adhérent à la musculature cervicale antérieure, envahissant le nerf récurrent, entouré d'une importante sclérose. La tumeur est extirpée, l'intervention rapidement terminée en raison du mauvais état général de la malade. Le nodule mesure 2,3 cm dans son plus grand axe; il est formé de cellules claires et de cellules principales avec quelques irrégularités chromatiniques et nucléaires (Fig. 1). On ne voit pas de mitose, mais,

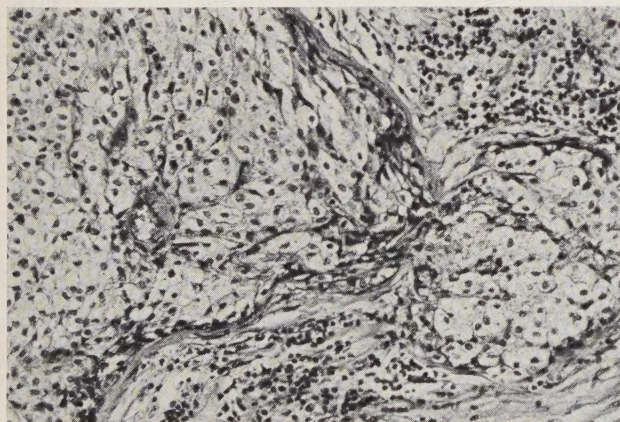


Fig. 1. Carcinome parathyroïdien, récurrence. Extension transcapsulaire de la tumeur à cellules claires. Infiltrat lymphocytaire en périphérie. Hématoxyline-éosine.

en un seul endroit, une invasion vasculaire. La tumeur est entourée de tissu cicatriciel où s'intriquent des faisceaux musculaires et des îlots tumoraux pour lesquels il est difficile de préciser s'il s'agit d'une invasion de proche en proche ou d'implants consécutifs à la première intervention. Cette zone fibreuse contient en outre des cellules géantes à corps étrangers incluant des paillettes biréfringentes et quelques granulomes à centre nécrotique, interprétés comme une conséquence de la première intervention. Devant ces constatations, le Prof. Y. KAPACI et le Dr B. PORTMANN suspectent un cancer de la parathyroïde.

Les suites opératoires sont simples, mais la calcémie ne va jamais revenir à des valeurs normales, oscillant constamment entre 110 et 120 mg/l. Les douleurs osseuses demeurent au second plan, mais la malade reste très affaiblie. Dès décembre 1970, le poids baisse, avec apparition d'une anorexie et d'une polydipsie. Au début de janvier 1971, la calcémie est de 135 mg/l. Le 12 mars, une chute avec contusion de la hanche gauche condamne la malade au lit. Comme elle vit seule, cette situation la conduit à boire insuffisamment. La polyurie persistant, une déshydratation intense s'installe en 48 h et la malade est hospitalisée le 14 mars 1971 dans un état précomateux.

Troisième hospitalisation. – A son entrée en Policlinique de médecine, la malade est presque inconsciente, ne répondant pas aux questions, mais réagissant à la voix. Il existe une déshydratation intense avec une hypotonie des globes oculaires. Les téguements sont pâles. La température est à 37,5° C. La pression artérielle est de 110/60 mm Hg, le pouls régulier à 108/min. On ausculte un souffle protomésosystolique à maximum aortique irradiant dans les carotides. Le foie dépasse le rebord costal de 1 travers de doigt. Il existe, sur la fourchette sternale, une masse indolore, dure, assez bien délimitée vers le haut de la grosseur d'une noix. On est frappé par une hypotonie musculaire généralisée, avec abolition des réflexes ostéotendineux aux membres inférieurs. L'électrocardiogramme est caractérisé par une tachycardie régulière à 110/min avec un bloc auriculo-ventriculaire incomplet (PQ = 0,22 sec). L'espace QT est difficilement mesurable à cause des altérations de la phase terminale, mais on peut l'estimer à 0,27 sec en DI. Le segment ST montre un extraordinaire abaissement en cuvette en DI et DII avec une image en miroir en AVR. Dans les dérivations précordiales on retrouve un important abaissement de ST en pente ascendante avec une disparition quasi-totale de l'onde T. Les complexes QRS, d'une durée de 0,08 sec, sont dans la limite normale, avec un axe électrique à -30°. La calcémie est élevée au taux exceptionnel de 209 mg/l. Le phosphore sérique est de 40 mg/l, les phosphatases alcalines à 94 u.i./l. L'azote uréique se situe à 590 mg/l, il existe une importante hypokaliémie à 2,1 méq/l. Les tests hépatiques sont fortement perturbés: taux de prothrombine 30%, transaminases SGO/SGP 129/83 u.i./l, la bilirubine totale est à 38 mg/l. On trouve également une anémie à 8,7 g d'hémoglobine.

La première mesure thérapeutique d'urgence est la réhydratation avec correction de l'hypokaliémie et de l'anémie (transfusion). Ce traitement amène une amélioration rapide mais très transitoire de l'état de conscience. Dès les premières heures de l'hospitalisation se pose le problème du traitement de l'hypercalcémie. L'exérèse du nodule parathyroïdien est certes le premier geste à faire, mais on hésite tout d'abord à opérer cette malade qui, en plus d'un taux sérique de calcium létal, présente une insuffisance rénale et hépatique avec un taux de prothrombine à 30% et une thrombocytopénie à 60 000/mm³. L'anémie, la déshydratation et l'hypokaliémie ont également été des arguments pour différer l'intervention de 24 h, en tentant d'abaisser la calcémie par des moyens médicaux.

La malade reçoit par voie intramusculaire 0,045 mg de calcitonine (saumon) et la même dose intraveineuse d'une durée de 6 h. Malgré ce traitement, la calcémie demeure à 202 puis 210 mg/l 12 h après l'admission. On tente alors la perfusion intraveineuse d'EDTA disodiques, à la dose de 50 mg/kg de poids en 3 h. Ce traitement est un nouvel échec: la calcémie demeure à 195 mg/l. 24 h après l'admission, on se décide à intervenir malgré une calcé-

mie de 207 mg/l. La kaliémie est alors à 3,7 mEq/l. L'opération se passe sans difficulté (Prof. R. MÉGEVAND, anesthésiste Dr SZAPPANYOS). La tumeur, située en arrière de la jonction sterno-claviculaire gauche, mesure 5/3/2 cm. Elle est enlevée en bloc avec la musculature avoisinante et la graisse du haut médiastin.

L'examen histologique montre cette fois un *cancer parathyroïdien* évident. La tumeur pèse 10,2 g, elle est polycyclique, formée de nodules blanchâtres légèrement friables. Il s'agit surtout de cellules claires, avec des noyaux irréguliers, sans atypie importante. La capsule est envahie à plusieurs endroits, ainsi que les vaisseaux (Fig. 2).



Fig. 2. Récidive de carcinome parathyroïdien. Invasion vasculaire. Hématoxyline-éosine.

La malade se réveille après l'intervention, mais retrouve l'état subcomateux de la période préopératoire. La calcémie, contrôlée toutes les 2 h pour guetter l'apparition d'une hypocalcémie, ne descend pas en-dessous de 190 mg/l. Une seconde localisation de la tumeur est suspectée, que l'on recherche par une angiographie. Malheureusement les modifications vasculaires dans le champ opératoire rendent difficile l'interprétation des clichés. En dernière ressource, on tente d'injecter par voie intraveineuse 100 mg de prednisone, sans effet ni sur l'état clinique ni sur la calcémie. La malade décède en arrêt cardiaque, alors qu'on s'apprêtait à instituer un traitement de mithramycine.

L'autopsie (Dr PORTMANN) révèle la présence de 2 nodules tumoraux, de la taille d'une cerise, dans le champ opératoire. Il n'y a aucune autre métastase. La *calcinose* touche le cœur, les reins, les poumons, la thyroïde, les surrénales, la rate et, fait inhabituel, le foie. On explique la calcinose hépatique par la présence de troubles vasculaires locaux, secondaires à la cirrhose. Le cœur, en plus de la calcinose de l'endocarde et des cellules musculaires, montre une artériosclérose coronaire sténosante, sans infarctus. A part les calcifications vasculaires, les glandes thyroïde et surrénales sont normales. Il existe un petit adénome surrénalien gauche formé des trois couches classiques. Le rein droit pesait 130 g, le gauche 95 g. Au microscope, on y voit des calcifications tubulaires avec une réaction inflammatoire géantocellulaire. Il existe une artériosclérose importante avec des glomérules hyalins. Enfin, on remarque une nécrose tubulaire, avec une atrophie et une dilatation secondaire à la calcinose. Quant à l'histologie osseuse, elle n'a pas changé depuis la biopsie de 1967, l'ostéodystrophie fibrokystique est modérée et s'accompagne de signes d'ostéomalacie.

Commentaires

Notre malade fournit un exemple classique des symptômes et de l'évolution d'un cancer parathyroïdien, ainsi que de ses difficultés diagnostiques. L'amaigrissement considérable, les douleurs osseuses, la poly-

dipsie et l'asthénie sont des symptômes qui doivent faire penser à un hyperparathyroïdisme. Les examens de laboratoire confirmaient ce diagnostic, avec une hypercalcémie, une hypophosphorémie, une élévation des phosphatases alcalines et une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium. Enfin, les radiographies montraient les lésions bien connues dues à l'excès de sécrétion de parathormone. Si le diagnostic d'hyperparathyroïdisme primaire est aisé, celui de cancer de la parathyroïde est souvent méconnu du fait de sa rareté et des difficultés que soulève son interprétation histologique. C'est la raison pour laquelle la première opération a conduit au diagnostic d'adénome parathyroïdien; ce n'est que la récurrence de l'hyperparathyroïdisme, puis la découverte d'un envahissement des vaisseaux et des tissus avoisinants qui ont permis de préciser la cause réelle de cette hypersécrétion de parathormone, un cancer de la glande parathyroïde.

La difficulté de poser d'emblée le diagnostic correct nous a conduits à revoir l'ensemble des publications consacrées à cette affection et d'en faire une revue dans laquelle est inclus le cas présenté. Cette étude des travaux consacrés aux carcinomes sécrétants de la parathyroïde permet de réunir une centaine de cas de cette affection, dont 48 ont été rassemblés en 1968 par HOLMES et coll. [40] et 1973 par DUBOST et coll. [24] dans une importante revue d'ensemble. Le retour aux descriptions originales montre qu'en fait, parmi ces observations, une vingtaine sont trop succinctes pour être utilisées à des fins descriptives [17, 23, 35, 37-40, 62, 80], reposent sur une confusion ou sur la répétition d'une histoire de malade déjà rapportée ailleurs [56, 57, 58] ou encore ne répondent pas à une stricte définition de cancer sécrétant de la parathyroïde [65, 66].

Car il faut souligner d'emblée que le *diagnostic histologique* soulève de sérieuses difficultés. Les anomalies nucléaires ne sont pas exceptionnelles en cas d'adénome bénin, à tel titre que sur 12 tumeurs, ALEXANDER [3] avait pu porter 11 fois le diagnostic de cancer, ce qui est manifestement abusif. L'application stricte des critères proposés par CASTELMAN [17] sur lesquels nous reviendrons, nous a conduits à écarter toute une série d'observations contestables. D'autre part, nous n'avons pas retenu dans cette étude les carcinomes non fonctionnels, dont l'origine parathyroïdienne est présumée. En effet, leur distinction des tumeurs provenant de la glande thyroïde, du thymus ou des ganglions lymphatiques est tout à fait aléatoire. 25 observations peuvent être ajoutées au dossier réuni dans la dernière étude d'ensemble [24]. Ainsi, l'inventaire des cancers sécrétants de la parathyroïde publié jusqu'ici comporte 75 descriptions jugées utilisables. En nous basant sur elles, nous reprenons le tableau clinique de cette maladie.

Fréquence

Mis à part l'observation princeps de DE QUERVAIN [68] et la malade dont nous rapportons l'histoire, un seul exemple de carcinome parathyroïdien semble avoir

été publié en Suisse par VON ALBERTINI [2]. La plupart des publications rapportent des cas isolés. Seul COPE [20] peut faire état d'une série de quelque importance: 15 cancers sur 343 hyperparathyroïdismes, soit 4%; étant donné la réputation du Massachusetts General Hospital, qui lui vaut un afflux de cas inhabituels, cette proportion surestime probablement la réalité; celle-ci semble plus proche de 1,5% (WOOLNER et coll. [83] rapportent 2 cas sur 140 hyperparathyroïdismes) ou de 0,75% (BEAHR et coll. [10] 3 cas sur 400 hyperparathyroïdismes à la Mayo Clinic).

Sexe et âge

Les deux sexes sont également touchés, 36 hommes pour 39 femmes, alors que l'adénome bénin est trois fois plus fréquent chez les femmes [44, 50, 67].

L'âge des malades s'échelonne entre l'enfance et 72 ans [10, 69]; 60% se groupent dans les 3e et 4e décades (Fig. 3).

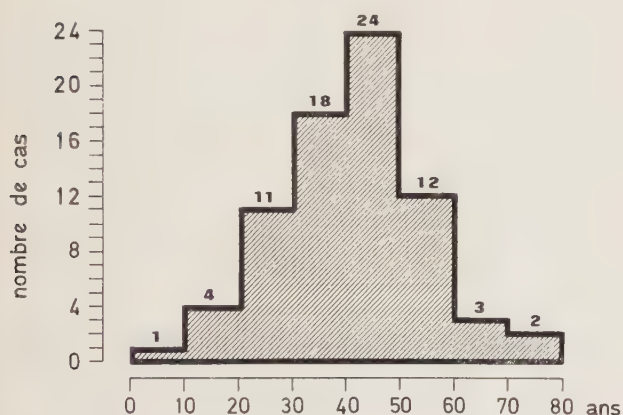


Fig. 3. Distribution selon l'âge de 75 cancers de la parathyroïde.

Manifestations cliniques

Les symptômes sont ceux de l'hyperparathyroïdisme. Ils peuvent cependant parfois commencer par des troubles de la voix, ou bien des douleurs osseuses plus importantes que dans un adénome parathyroïdien. Une constatation importante pour le diagnostic est que le cancer de la parathyroïde se présente comme une tumeur dure, palpable dans 67% des cas, alors que l'adénome bénin est rarement perceptible (moins de 10%). C'est là un critère majeur de diagnostic différentiel. Chez 5 malades l'attention avait été attirée d'emblée par une augmentation du cou.

L'hypercalcémie du cancer parathyroïdien cause fréquemment des *troubles digestifs*: anorexie, vomissements, constipation. 5 observations mentionnent la présence d'un ulcère duodénal et 1 celle d'un ulcère gastrique. Le caractère succinct de certaines descriptions laisse supposer que cette proportion de 7% est inférieure à la réalité. L'hypercalcémie des cancers étant dans l'ensemble plus prononcée que celle des adénomes, on doit admettre que l'augmentation de la sécrétion de

gastrine qui en résulte l'est également, avec un risque accru de développer des ulcères gastro-duodénaux, dont la fréquence, en cas d'adénome bénin, est estimée entre 8 et 24% [20]. Comme dans l'hyperparathyroïdisme par adénome, les cancers peuvent s'accompagner parfois d'une pancréatite. Elle a été trouvée dans 4 cas. Chez 2 malades, cette complication survint à la suite d'une tentative d'ablation de la tumeur [29, 42]. Au contraire, SCHARF [72] rapporte la guérison, après adénomectomie, d'une pancréatite, qui constituait la première manifestation de la maladie.

Il existe presque toujours des *lésions osseuses* (83%) avec des fractures pathologiques dans 4 cas. L'*atteinte rénale* vient au second plan (56% des cas). Etant donné l'extrême abondance de la calciurie et la relative brièveté de l'évolution, il s'agit plus souvent d'une néphrocalcinose avec insuffisance rénale que d'une lithiase. Celle-ci est décrite dans 17 cas seulement, soit 20%, proportion largement inférieure aux 40-60% de l'hyperparathyroïdisme bénin. Dans plusieurs observations, la lithiase est survenue longtemps avant la découverte du cancer parathyroïdien: 5 ans [2], 9 ans [48], 10 ans [79], voire 28 ans [43]. Une telle constatation vient renforcer l'hypothèse qu'un adénome peut évoluer pendant des années avant de subir une transformation maligne. 34 cas (45%) se caractérisent par la coexistence de lésions osseuses et rénales.

La *kératite* en bande et les calcifications du limbe de la cornée se retrouvent souvent.

Il n'est pas d'affection où les manifestations cliniques de l'hypercalcémie atteignent autant d'intensité que le cancer de la parathyroïde. La *fatigue* est habituelle, aboutissant dans les formes extrêmes à une profonde asthénie qui ne permet parfois même plus la station debout. Les réflexes tendineux sont faibles ou abolis et il existe une hyperlaxité des membres parfois impressionnante. Notre malade, comme plusieurs autres, présentait des *troubles psychiques* faits de dépression, agitation, propos incohérents et délire; de telles anomalies sont beaucoup plus rares dans les adénomes bénins.

La *polyurie* du diabète calcique provoque de la soif et un état de déshydratation qui vient aggraver encore l'asthénie par une hypotension artérielle et l'hypercalcémie par l'hémoconcentration. Notre malade s'améliora rapidement grâce à l'administration de solutions salines isotoniques.

Son observation illustre bien les divers aspects des altérations électrocardiographiques provoquées par l'hypercalcémie: raccourcissement du temps QT, dénivellation ou absence du segment ST, tachycardie, arrondissement de l'onde P, inversion de l'onde T et, finalement, fibrillation ventriculaire. Il est difficile de faire la part, dans la genèse de ces troubles, des effets directs de l'hypercalcémie sur la concentration myocardique, des perturbations dues à d'autres déséquilibres électrolytiques (acidose, hémoconcentration, hyper- ou hypokaliémie) et des nécroses du myocarde qui manquent rarement à l'autopsie.

Les altérations de l'état général dues à la présence d'une tumeur maligne sont difficiles à distinguer des manifestations de l'hypercalcémie. Elles constituent parfois le premier symptôme [50]. L'amaigrissement peut être massif: 11 kg dans l'observation de LÉGER et coll. [52], 20 kg dans celle de COPELLO et coll. [21].

Hormis les quelques cas où la tumeur a pu être enlevée en totalité, la mort survient généralement en crise parathyroïdienne, avec vomissements, déshydratation, léthargie et délire, oligurie, voire anurie, menant à l'insuffisance rénale, choc et, dans notre cas du moins, fibrillation ventriculaire.

Déséquilibres humoraux

Dans les 71 cas où sa valeur est indiquée, la calcémie maximale varie entre 102 et 248 mg, avec une moyenne de 169 mg/l; dans 57 cas elle dépasse 140 mg/l. Ces valeurs sont nettement supérieures à celles que l'on observe dans les adénomes bénins, de l'ordre de 120 mg/l. Il en va de même pour la calciurie, qui atteignait, chez notre malade, 440 mg/24 h, 607 mg/24 h dans un cas de JUSTIN-BESANÇON et coll. [43], voire 1700 mg/24 h dans le cas de GENNES et coll. [31]. La phosphorémie est généralement abaissée, ainsi que l'index de réabsorption de phosphore, la phosphatase alcaline est élevée.

Parfois normale au début de l'affection [4], la vitesse de sédimentation est d'ordinaire fort accélérée. Là où elle a été pratiquée, l'électrophorèse des protéines met en évidence une baisse des α_2 -globulines et une augmentation des γ -globulines. Une anémie accompagnée de leucocytose est fréquemment décrite.

Anatomo-pathologie

Dans l'ensemble des cas que nous avons revus, le cancer siège 37 fois à gauche de la trachée, 30 fois à droite; il est beaucoup plus souvent au niveau d'une parathyroïde inférieure (30 cas) que supérieure (6 cas, les autres observations n'apportant pas de précisions à cet égard). Dans 2 cas, la tumeur s'est développée aux dépens d'une parathyroïde médiastinale ectopique [24, 25].

Le diamètre des tumeurs varie entre 0,5 et 8 cm, la moyenne se situant aux alentours de 3,5 cm. Exceptionnelle est la masse médiastinale décrite par ARMSTRONG [6], qui se présentait comme une galette de 11 cm de diamètre et 4 cm d'épaisseur.

Il s'agit le plus souvent de formations arrondies (19 observations le précisent) ou ovoïdes (3 cas), parfois bilobées. Chez notre malade et chez celui de SUMMERS et coll. [74] il existe 2 tumeurs côte à côte, pour lesquelles il est difficile de préciser si l'on est en présence de métastases de voisinage ou de foyers indépendants.

La consistance est presque toujours ferme ou dure (32 fois sur les 35 cas où cela est précisé), bien différente de la mollesse habituelle des adénomes. Signalée dans 26 cas, la couleur est 15 fois blanchâtre, 6 fois jaunâtre, 5 fois brune, 3 fois rougeâtre. L'aspect blanc-jaunâtre décrit dans les $\frac{3}{4}$ des cas est dû à la présence d'une épaisse capsule fibreuse. Selon COPE et coll. [19], la

présence de cette capsule constitue un bon facteur de présomption en faveur de la malignité. Au contraire, les adénomes sont d'ordinaire brunâtres et dépourvus de capsule. L'adhérence de la tumeur aux structures voisines est décrite dans 35 cas (47%); là encore, il s'agit d'un élément fort utile pour distinguer le cancer parathyroïdien des tumeurs bénignes.

Les autres parathyroïdes sont le plus souvent atrophiques. Exceptionnellement, dans l'observation de BARNES et COPE [9], il existait 3 adénomes à côté du cancer. Dans celle de KRAMER [49], les autres parathyroïdes présentaient une hyperplasie des cellules principales. Enfin, dans plusieurs cas, comme le nôtre, la tumeur enlevée lors d'une première opération en imposait pour un adénome bénin, alors que les interventions ultérieures devaient montrer un cancer évident. Devant ces constatations, on est en droit de se demander si l'hyperactivité des parathyroïdes, primaire ou secondaire, ne constitue par un facteur favorisant le développement du carcinome.

Au contraire de l'adénome, le cancer parathyroïdien envahit le plus souvent les structures voisines, en particulier la thyroïde, dont un lobe entier peut être remplacé par le tissu tumoral [31, 40], le nerf récurrent [42, 68], les ganglions cervicaux, la musculature adjacente et l'œsophage. La tumeur peut s'infiltrer entre les anneaux de la trachée et apparaître sous la muqueuse trachéale sous forme de petits nodules [50]. Cet envahissement de proche en proche est spécifié dans 47% des cas. Dans 33%, il existe des métastases à distance, proportion sensiblement plus élevée que les 15% indiqués par DUBOST [24]. Il s'agit de formations sécrétantes, dont l'ablation a parfois corrigé l'hyperparathyroïdisme. Leurs localisations sont les suivantes: poumons 8 cas [71], médiastin 3 cas, foie 3 cas, foie et poumons 3 cas; généralisation à divers organes (poumons, surrénales, pancréas, reins) 4 cas [60]. Quatre observations font état de métastases osseuses: celles-ci étaient indiscutables dans le cas de KLEINFELD (métastase de l'iléon, dont l'ablation après celle de la tumeur cervicale entraînera la guérison de l'hyperparathyroïdisme [48]), plus douteuse chez le malade de WRIGHT et MATHIESON [85], dont les douleurs de la colonne cervicale furent attribuées à une métastase au niveau de C2 et améliorée par la radiothérapie; à l'autopsie on ne trouva pas de tissu tumoral dans cette vertèbre par ailleurs largement détruite. Une observation fait état d'une métastase sécrétante de l'humérus [59]. Ces métastases osseuses ne doivent pas être confondues avec les kystes de l'hyperparathyroïdisme, distinction radiologique qui n'est pas toujours facile.

Histologie

La revue de tous ces cancers sécrétant de la parathyroïde révèle une grande variété des types cellulaires. Dans les 40 observations qui apportent des précisions à cet égard, leur répartition est la suivante:

- cellules claires	10 cas (25%)
- cellules oxyphiles	9 cas (22%)

- cellules principales	8 cas (20%)
- cellules claires et oxyphiles	5 cas (12%)
- cellules claires, oxyphiles et principales	4 cas (10%)
- cellules oxyphiles et principales	2 cas (5%)
- cellules claires et principales	2 cas (5%)

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence clinique ou évolutive nette entre les diverses formes cellulaires. CASTELMAN [17] considère que la présence de mitoses constitue un critère de malignité. Celle-ci est affirmée dans 26 cas seulement; 9 observations précisent qu'il fut impossible de trouver des mitoses malgré une recherche attentive, alors qu'il existait des métastases attestant la malignité.

Les atypies cellulaires – pléomorphisme, noyaux géants, nucléoles prononcés – sont notées dans 30 cas mais, vu l'imprécision de certaines descriptions, ce nombre est vraisemblablement inférieur à la réalité. Ces atypies cellulaires ne permettent pas à elles seules d'affirmer la malignité; on les trouve même dans d'authentiques adénomes bénins.

Quelques observations font état de nécroses ou de calcifications au sein de la masse tumorale [16] ou de corps psammeux [10].

En l'absence de mitoses, les critères de malignité sont d'ordre topographique: métastases, pénétration dans les tissus voisins ou encore invasion nerveuse ou vasculaire. Celle-ci apparaît dans 29 descriptions; elle touche 7 fois les vaisseaux sanguins et les nerfs, 5 fois les vaisseaux sanguins seuls, 5 fois les nerfs seuls, 3 fois les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les nerfs, 2 fois les vaisseaux lymphatiques seuls, 2 fois les vaisseaux lymphatiques et les nerfs. La pénétration de la capsule, décrite 26 fois, se rencontre occasionnellement dans de gros adénomes bénins et ne constitue pas à elle seule un indice obligatoire de malignité.

Les constatations faites chez notre malade illustrent bien les difficultés rencontrées dans ce domaine. L'examen histologique pratiqué après la première intervention était celui d'un adénome bénin, sans suspicion de malignité. A la seconde intervention, la persistance de l'hypercalcémie après l'adénectomie devait alerter les cliniciens et la pénétration de la tumeur dans les vaisseaux, malgré l'absence de mitoses et d'atypies cellulaires, permettait d'affirmer le cancer. En fin d'évolution, la pénétration dans les structures de voisinage et la présence de métastases multiples ne laissaient plus de doute.

Quelques observations mentionnent une tumeur cervicale dont la nature parathyroïdienne ne s'imposa pas de prime abord, la confusion se faisant par exemple avec un carcinome à cellules de Hürthle [61]; la découverte d'une hypercalcémie et de tous les signes d'un hyperparathyroïdisme lors d'une récurrence ultérieure devaient permettre une meilleure compréhension de la situation.

Traitement

L'ablation chirurgicale élargie constitue le seul traitement efficace du cancer de la parathyroïde. La simple ablation de la masse se solde le plus souvent par un

échec. On recommande l'hémithyroïdectomie avec curage des ganglions voisins et, si nécessaire, sacrifice du nerf récurrent et de larges secteurs de musculature cervicale ou œsophagienne. Ces mesures s'imposent au vu des critères macroscopiques de malignité. Si l'histologie vient démontrer le caractère malin de ce qu'on avait pris pour un adénome, il est prudent de réintervenir afin d'étendre la zone d'exérèse. COPE et coll. [19] insistent sur l'importance d'éviter la rupture de la capsule qui enferme la masse; dans 2 cas, cet accident fut la cause de multiples implantations tumorales dans la plaie opératoire.

Recommandée par CASTELMAN [17], la radiothérapie reste le plus souvent inefficace: sur 15 tentatives, 8 échecs absolus, 4 résultats non précisés et 2 améliorations temporaires [33, 85]. Le seul succès rapporté par COPE et coll. [19] concerne un malade non opéré qui ne présentait pas de récurrence pendant 2 ans après une application de rayons X et un traitement antimétabolique; malheureusement ce cas n'a pas reçu de confirmation histologique. Deux tentatives de cobalthérapie se sont soldées par un échec [81].

Plusieurs traitements médicaux ont été tentés pour réduire la calcémie: la cortisone, utilisée par KLEINFELD [48], RAPAPORT et coll. [69] et nous-mêmes, aussi bien que l'ACTH [69] sont inefficaces; SINGER [73] rapporte une baisse transitoire sous l'effet de la calcitonine de saumon, alors que nous n'avons pas obtenu le moindre effet. ELLIS et BARR [27] signalent l'action favorable mais passagère des œstrogènes sur la calcémie. La réhydratation et l'hémodialyse rendent service au moment où il faut préparer à l'opération un malade en crise hyperparathyroïdienne. Toutefois, on connaît plusieurs opérations menées à bien malgré des calcémies supérieures à 200 mg/l.

Le seul médicament capable d'exercer une action efficace directe sur l'hypercalcémie du cancer parathyroïdien semble être la mithramycine. SINGER [73] l'a utilisée avec succès, à la dose de 2,5 mg par voie intraveineuse 2 fois par semaine, chez un malade récidivant après 9 ans de rémission; une réintervention n'avait pas corrigé l'hypercalcémie à 150 mg/l; celle-ci s'est normalisée entre 80 et 105 sous l'action du médicament, dont l'administration ne put d'ailleurs être poursuivie longtemps. La mithramycine ne modifie pas les taux sanguins de parathormone; elle agit vraisemblablement en accroissant la réabsorption osseuse de calcium. Son action cytotoxique se manifeste par une tendance à la thrombocytopénie et à l'altération des fonctions hépatiques; qu'il faut contrôler après chaque injection.

Pronostic

Le cancer de la parathyroïde se caractérise tout à la fois par sa lenteur d'évolution et sa ténacité. Sur les 75 observations étudiées ici, 2 seulement font état d'une guérison à 5 ans ou plus: un malade de BARNES et COPE [9] vivant sans récurrence 12 ans après l'opération et un

de MURPHY [61]. Le malade de LATIMER et coll. [50] était en bonne santé 12 ans après l'ablation d'une tumeur parathyroïdienne dont le caractère malin demeure incertain. Quelques publications rapportent des guérisons apparentes contrôlées moins de 5 ans: 2 d'entre elles ont été complétées ultérieurement par une note annonçant une récurrence tardive. 16 malades au moins ont survécu plus de 5 ans après l'intervention chirurgicale pour faire finalement une rechute. Une femme opérée par BARNES et COPE [9] illustre bien le caractère tout à la fois lent et inexorable de l'évolution tumorale: 6 ans après l'ablation de son cancer parathyroïdien dont elle était apparemment guérie, elle mourut par rupture d'anévrisme de l'aorte; l'autopsie devait révéler la persistance du cancer.

Les récurrences sont parfois tardives, survenant, dans 6 cas, 5-11 ans après la première opération. Comme dans notre observation, elles peuvent être multiples; 15 dossiers rapportent 3 récurrences locales ou davantage: 4 en 6 ans chez le malade de WESSELOW et de WARDENER [82], 3 chez celui de MURPHY [61], survenues 5, 6 et 9 ans après la première ablation, avec, finalement, une guérison probable contrôlée 5 ans plus tard. Il est classique que plusieurs interventions se succèdent, jusqu'à 6 dans le cas de BLIXENKRONE-MOLLER [14], où la mort devait néanmoins survenir 2 1/2 ans après que le diagnostic ait été posé.

DUBOST [24] rapporte une évolution tout à fait exceptionnelle, caractérisée par une rémission spontanée, peut-être par nécrose de la tumeur, qui dure près de 2 ans; la reprise de l'hyperparathyroïdie allait conduire à l'extirpation de la tumeur, qui n'empêcha pas la mort par récurrence locale et métastases pulmonaires 9 mois plus tard.

Nous tenons à remercier le Dr PORTMANN qui a procédé à l'examen anatomique du cas et a mis les documents histologiques à notre disposition.

- Albeaux-Fernet M.: Le cancer des parathyroïdes. *Gaz. méd. Fr.* 72, 1093 (1965).
- von Albertini A.: Über ein metastasierendes Epithelkörperchenadenom mit Osteodystrophia fibrosa generalisata v. Recklinghausen. *Schweiz. Z. allg. Path.* 13, 85 (1950).
- Alexander H. B.: *Amer. J. Surg.* 65, 157 (1944) (cité par Norris [62]).
- Anderson T. R. et McWhorter C. A.: Carcinoma of the parathyroid gland. Report of a case. *J. clin. Path.* 21, 952 (1951).
- Anhelesku E.: Adénocarcinome de la parathyroïde avec ostéite fibrokystique. *Khirurgiya (Mosk.)* 5, 84 (1961).
- Armstrong H. G.: Primary carcinoma of the parathyroid gland. *Bull. Acad. Med. Toronto* 11, 105 (1938).
- Aubertin E., Aubertin J. et Aparicio M.: Carcinome hyperparathyroïdien avec grande ostéose. *Rev. méd. Toulouse* 1, 721 (1965).
- Barbet J.: Sur un cas d'épithélioma de la parathyroïde. Thèse, Paris 1931.
- Barnes B. A. et Cope O.: Carcinoma of the parathyroid glands. Report of 10 cases with endocrine function. *J. Amer. med. Ass.* 11, 142 (1961).
- Beahrs O. H., Peter Angelos S. et Woolner L. B.: Carcinoma of the parathyroid gland. Report of a case. *Surg. Clin. N. Amer.* 43, 1123 (1963).
- Bertrand-Fontaine T. et Moulouguet P.: Ostéoyse parathyroïdienne par adénome malin. *Ann. Endocr. (Paris)* 3, 109 (1942).
- Black B. K.: Carcinoma of the parathyroid. *Ann. Surg.* 139, 355 (1942).
- Black B. M. et Haynes A. L.: Hyperfunctioning carcinoma of parathyroid origin with local recurrence and metastasis. Subsequent report of a case. *Proc. Mayo Clin.* 26, 309 (1951).
- Blixenkrone-Moller N.: Carcinoma of the parathyroid. *Acta chir. scand.* 283, 282 (1961).
- Burk L. B.: Recurrent parathyroid adenoma. Case report. *Surgery* 21, 95 (1947).
- Caley J. P., Jones E. E. et Collins D. H.: Fatal recurrence of parathyroid carcinoma after seven years. *J. clin. Path.* 15, 438 (1962).
- Castelman B.: Tumors of the parathyroid glands. Dans: Atlas of tumors pathology, section IV, fascicule 15, publié par Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 1952.
- Cook P. B.: Hyperparathyroidism due to parathyroid carcinoma. *J. Bone Jt Surg.* 40B, 546 (1958).
- Cope O., Nardi G. L. et Castelman B.: Carcinoma of the parathyroid glands: 4 cases among 148 patients with hyperparathyroidism. *Ann. Surg.* 138, 661 (1953).
- Cope O.: Hyperparathyroidism: diagnosis and management. *Amer. J. Surg.* 99, 394-403 (1960).
- Copello A. J., de Napolitano N. B. et Balestra R. T.: Carcinoma paratiroideo. A proposito de un caso. *Pren. méd. argent.* 44, 554 (1957).
- Denjean R.: A propos d'un cas d'épithélioma parathyroïdien sécrétant. Thèse, Lyon 1962.
- Dubost Cl.: Chirurgie des glandes parathyroïdes. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 42070, 1967.
- Dubost Cl.: Adénocarcinomes parathyroïdiens sécrétants. *Ann. Chir.* 23, 1081 (1969).
- Ducuing L., Ficat P. et Lapeyrière J.: Ostéodystrophie généralisée par cancer parathyroïdien. *Toulouse méd.* 49, 124 (1948).
- Ehrlich A., McDonald J. et Zitani A.: Carcinoma of parathyroid with hyperparathyroidism and metastasis. *J. Amer. med. Ass.* 176, 543 (1961).
- Ellis J. et Barr D.: Metastasizing carcinoma of the parathyroid gland with osteitis fibrosa cystica and extensive calcinosis. *Amer. J. Path.* 27, 383 (1950).
- Florer R. E.: Carcinoma of the parathyroid gland. *Amer. J. Surg.* 30, 834 (1964).
- Fredell C. H., McIver M. A., Ferree J. W. et Cooperstown N. Y.: Carcinoma of a parathyroid gland with hyperparathyroidism. Report of a case. *Surgery* 42, 959 (1957).
- Fretheim B. et Lange H. F.: Carcinoma of parathyroid with hyperparathyroidism. *Acta endoc. (Kbh.)* 1, 203 (1948).
- Gennes L. de, Bricaire H., Simon G. et Tourneur R.: Hyperparathyroïdie maligne subaiguë par épithélioma parathyroïdien. *Sem. Hôp. Paris* 25, 1393 (1949).
- Gentile R. J., Skinner H. L. et Ashburn L. L.: The parathyroid glands malignant tumor with osteitis fibrosa cystica. *Surgery* 10, 793 (1941).
- Goeppert H., Smart C. R. et Rochlin D. B.: Metastatic parathyroid carcinoma and hormonal chemotherapy. Case report and response to hexestrol. *Ann. Surg.* 164, 917 (1966).
- Golden A.: Parathyroid hyperplasia and neoplasia. *Amer. J. Med.* 38, 562 (1965).
- Goyer R. et Cady J.: Maladie de Recklinghausen et épithélioma parathyroïdien. *Mém. Acad. Chir.* 73, 641 (1947).
- Guichard A., de Mourgues G., Creysell R. et Grozel R.: Épithélioma parathyroïdien sécrétant avec ostéose parathyroïdienne et tumeur à myéloplaxes. *Presse méd.* 67, 1060 (1959).
- Gutman A. B., dans Snapper I.: Medical clinics on bone diseases, p. 15. New York 1943.
- Heaton L. D., Beisel W. R., Spring H. et Forsee J. H.: Parathyroid tumors. *Ann. Surg.* 155, 90 (1962).

39. Hendriks A., Decraene P. et de Moor P.: Un cas d'hyperparathyroïdie associée à une ostéomalacie prononcée. *Ann. Endocr. (Paris)* 21, 293 (1960).
40. Holmes E. C., Morton D. L. et Ketcham A. S.: Parathyroid carcinoma: a collective review. *Ann. Surg.* 169, 631 (1969).
41. Imbriglia J. E. et Guilas T. V.: Endocrinologically active parathyroid carcinoma. Report of a case. *Philipp. J. Cancer* 4, 297 (1962).
42. Jordan G. L., Curd G. W., Gyorkey F. et de Bakey M. E.: Carcinoma of the parathyroid. *Arch. Surg.* 76, 87, 598 (1958).
43. Justin-Besançon L., Lamotte M., Grivaux M. et Delavière P.: Hyperparathyroïdie subaiguë mortelle par adénocarcinome parathyroïdien. *Bull. Soc. Méd. Paris* 77, 1097 (1961).
44. Kelly R.: Parathyroid carcinoma. A case report and review of the literature. *Amer. J. Surg.* 35, 374 (1969).
45. Kerstman S. et Niculina N.: Tumeurs malignes de la parathyroïde. *Khirurgiya (Mosk)* 41, 40 (1965).
46. Kilgore A. R. et Taylor: cité par Norris [62].
47. King E. S. J. et Wood B.: Parathyroid tumor with visceral metastases. *J. Path. Bact.* 62, 29 (1950).
48. Kleinfeld G.: A clinical and pathological study of 63 functioning parathyroid tumors. *Cancer (Philad.)* 12, 902 (1959).
49. Kramer W. M.: Association of parathyroid hyperplasia with neoplasia. *Amer. J. clin. Path.* 53, 275 (1970).
50. Latimer R. G., Jackson N. M., Lindsay A. E. et Carlquist J.: Carcinoma of the parathyroid gland revisited. *Amer. J. Surg.* 34, 442 (1968).
51. Lazar A. W., Landau R. L. et Kappas A.: Metastatic carcinoma of parathyroid and persistent hyperparathyroidism. *Arch. Path.* 72, 484 (1961).
52. Léger L., Lièvre J. A. et Lièvre J.: Ostéose parathyroïdienne par épithélioma parathyroïdien. *Presse méd.* 61, 1741 (1953).
53. Lièvre J. A.: L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques. Thèse, Paris 1931.
54. Mansour K.: Adenocarcinoma of the parathyroid gland. *Amer. J. Surg.* 33, 378 (1967).
55. Maruelle R.: Maladie de Recklinghausen et cancer parathyroïdien. *Mém. Acad. Chir.* 76, 801 (1950).
56. Massachusetts General Hospital. Case 34491. *New Engl. J. Med.* 239, 894 (1948).
57. Massachusetts General Hospital. Case 37091. *New Engl. J. Med.* 244, 333 (1951).
58. Massachusetts General Hospital. Case 39101. *New Engl. J. Med.* 248, 426 (1953).
59. Massachusetts General Hospital. Case 501971. *New Engl. J. Med.* 285, 1422 (1971).
60. Meyer K. A., Rosi M. et Ragins A. B.: Carcinoma of the parathyroid glands. *Surgery* 14, 282 (1943).
61. Murphy R.: Carcinoma of the parathyroid gland. *Surg. Clin. N. Amer.* 39, 647 (1959).
62. Norris E. H.: Collective review. Carcinoma of the parathyroid glands with a preliminary report of 3 cases. *Int. Abstr. Surg.* 86, 1 (1948).
63. Ober et Heilman: cités par Norris [62].
64. O'Donovan D. K., Meade H. S. et McGrath J.: Parathyroid carcinoma. *Irish J. med. Sci.* 6, 241 (1951).
65. Perelman V. N.: Un cas de maladie de Recklinghausen avec dégénérescence maligne d'un adénome parathyroïdien. *Klin. Med. (Mosk.)* 42, 119 (1964).
66. Petersma J. P.: Un cas de cancer de la parathyroïde. *Ned. T. Geneesk.* 81, 2225 (1937).
67. Pollack S., Goloin R. et Cohen M.: Parathyroid carcinoma. A report of two cases and a review of the literature. *Arch. intern. Med.* 108, 583 (1961).
68. Quervain de F.: Parastruma maligna. *Dtsch. Z. Chir.* 100, 334 (1909).
69. Rapaport A., Sepp A. H. et Brown W. H.: Carcinoma of the parathyroid gland with pulmonary metastases and cardiac death. *Amer. J. Med.* 28, 443 (1960).
70. Sainton P. et Millot J. L.: Dégénérescence maligne d'un adénome parathyroïdien éosinophile au cours d'une maladie de Recklinghausen. *Ann. Anat. path.* 10, 813 (1933).
71. Saunders K. B.: Carcinoma of the parathyroid. *Proc. roy. Soc. Med.* 63, 453 (1970).
72. Scharf Y.: Long-standing recurrent pancreatitis as manifested in parathyroid carcinoma. *Amer. J. Gastroent.* 52, III (1969).
73. Singer F.: Mithramycin treatment of intractable hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. *New Engl. J. Med.* 283, 634 (1970).
74. Summers V. K., Hawe P. R. et Davis J. C.: Carcinoma of the parathyroid gland. *Brit. J. Surg.* 47, 274 (1959).
75. Stephenson J. V. jr.: Malignant tumors of the parathyroid glands. *Arch. Surg.* 60, 247 (1950).
76. Tange J. D.: Carcinoma of the parathyroid. *Brit. J. Surg.* 46, 254 (1958).
77. Tenenbaum B.: Un cas de maladie de Recklinghausen avec adénocarcinome parathyroïdien. *Endokr. pol.* 13, 501 (1962).
78. Thoquet J.: Les adénocarcinomes parathyroïdiens sécrétants. Thèse, Paris 1968.
79. Weissman I., Worden J. P. et Christie J. M.: Mediastinal parathyroid carcinoma with metastases. *Radiology* 68, 352 (1957).
80. Wellbrock W. L. A.: Malignant adenoma of the parathyroid glands. *Endocrinology* 13, 285 (1929).
81. Welti H. et Dechaume M.: Cancer parathyroïdien récidivant. *Mém. Acad. Chir.* 92, 611 (1966).
82. Wesselow O. L. V. et de Wardener H. E.: Carcinoma of the parathyroid gland with hyperparathyroidism. *Lancet* 1949, 820.
83. Woolner L. B., Keating F. R. jr. et Black B. M.: Tumors and hyperplasia of the parathyroid glands. *Cancer (Philad.)* 5, 1069 (1952).
84. Wray S.: Carcinoma of the parathyroid gland. *J. Path. Bact.* 66, 231 (1953).
85. Wright R. B. et Mathieson R.: Parathyroid carcinoma. Report of a case and review of the literature. *Scot. med. J.* 3, 176 (1958).
86. Young J. H. et Emerson K. jr.: Parathyroid carcinoma associated with acute parathyroid intoxication. *Ann. intern. Med.* 30, 823 (1949).

